Ketamine이 청각 기억에 미치는 영향 : Mismatch Negativity와 정신분열병의 Glutamate 가설

윤 탁 · 안경흡 · 배지수 · 김명선 · 김재진 · 권준수
서울대학교 의과대학 정신과학교실 및 서울대학교병원 신경정신과

ABSTRACT

Effect of Ketamine on the Echoic Memory Process : The Mismatch Negativity and Glutamate Receptor System in Schizophrenia

Tak Youn, MD, Kyung Heup Ahn, MD, Ji Soo Pae, MD,
Myung Sun Kim, PhD, Jae-Jin Kim, MD, PhD and Jun Soo Kwon, MD, PhD
Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The abnormality of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia is thought to be associated with perceptional disturbance and cognitive dysfunction. And the antagonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, ketamine, can induce anomalies of psychophysiology and cognitive function as those of schizophrenia. In order to explore the role of NMDA receptors on echoic memory system, MMN under ketamine administration was analyzed. **Methods** : MMNs of Healthy 12 subjects under sub-anesthetic dose (0.65 mg/kg/hr) of ketamine administration in placebo-controlled design were recorded by 128 channel EEG. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) change was also evaluated. **Results** : BPRS score was significantly increased by ketamine administration ($t = -6.655$, $p < 0.001$). Ketamine induced significant decrease in MMN amplitudes (Fz, $t = -2.572$, $p = 0.026$). Neither MMN amplitude under placebo administration nor MMN latencies under ketamine administration and placebo was changed significantly. **Conclusion** : Ketamine induced echoic memory dysfunction in healthy subjects, which is usually found in schizophrenic patients. Consequently, reduced glutamatergic activity in brain could be involved some early processes of the memory dysfunction in schizophrenia. **(Korean J Psychopharmacol 2001;12(4):322-327)**

KEY WORDS : Schizophrenia Information process · NMDA receptor · Mismatch negativity · Echoic memory.

서 론

정신분열병은 다양한 병리 현상과 광범위한 인지 기능의 이상을 보이는 질환으로서, 현재까지 분자생물학적, 신경심리적, 뇌영상학적, 유전학인 방법 등의 다양한 연구 방법을 통하여 이러한 정신분열병의 기능 이상을 이해하고 설명하고자 하였으나, 아직까지는 정신분열

본 연구는 서울대학교병원 임상연구비(04 - 1999 - 055 - 0)의 보조로 이루어졌음.
교신저자 : 권준수, 110 - 744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 정신과학교실 및 서울대학교병원 신경정신과
전화 : (02) 760 - 2972 · 전송 : (02) 747 - 9063 E - mail : kwonjs@plaza.snu.ac.kr

병의 다양한 기능 이상을 통합적으로 설명해줄 수 있는 모델은 없다. 이러한 모델 중 phencyclidine(PCP)/N-methyl-D-aspartate(NMDA) 가설을 통하여 glutamate 수용체 체계의 이상이 정신분열병의 병리 현상과 관계가 있음을 규명하고자 하는 시도들이 계속되어 왔다.[1-6] NMDA 수용체는 학습과 장기 기억 형성의 시작에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있으며, NMDA 수용체에 영향을 주는 ketamine은 정신분열병의 증상을 유발할 뿐 만 아니라, 기억 등의 인지기능 저하를 초래할 수 있다고 알려져 있다.[7] 이러한 기억 기능을 평가하는 방법에는 여러 가지 도구들이 있으나, 전기 생리학적인 방법을 통하여 보다 객관적으로 평가할 수 있는 도구로서 사건관련전위(event-related potential, ERP)의 P300와 mismatch negativity(MMN)등이 유용하다고 알려져 있다.[8] 특히, MMN은 뇌의 작동기억(working memory) 체계의 일부인 주의 집중 여부와 관련없는 과정(preattentive process)의 청각 기억(echoic memory)과 관련되어 있다고 알려져 있다.[9,10]

MMN은 자극의 변화가 있을 때, 즉, 청각 자극의 주파수, 세기, 자극 시간 등의 변화에 의해 유발되며, 자극에 주의 집중을 하지 않더라도 유발되는 특징이 있기 때문에, 주의 집중과 상관없는 자극의 변화를 감지하는 뇌의 자동적 감각 인식 체계와 관련되었다고 알려졌다.[8] 이러한 MMN의 이상은 정신분열병 환자에서 비교적 일관되게 보고되어 왔으며,[9-12] MMN을 발생시키는 주된 부위는 상측두이랑(superior temporal gyrus) 부위로 추정되고 있다.[12-14] 특히, MMN의 주된 발생 부위로 추정되는 상측두이랑은 뇌영상학적인 방법을 통하여 정신분열병에서 이상 소견이 지속적으로 보고되는 부위로서 정신분열병의 병인과 관련이 있을 것으로 추정되는 부위이다.[15-18] 또한, MMN은 높은 시간 해상도(temporal resolution)를 가지고 있으며, 인지 기능에 대한 행동 변인도 함께 측정할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 그러므로, 정신분열병의 병리 현상과 관련있는 것으로 추정되는 PCP/NMDA 가설의 glutamate 수용체에 작용하는 ketamine과 정신분열병에서 지속적인 이상 소견이 관찰되는 MMN을 이용한 청각 자극의 기억 체계 분석은 정신분열병의 병리 현상을 설명하는데 유용한 도구가 될 수 있을 것이다.

이러한 가정하에 소수의 연구에서 정상인에게 ketamine을 투여하여 정신분열병에서 관찰되는 정신 병리를 유발한 상태에서 MMN을 분석하는 시도가 있었다.[19-21] 그 결과는 일정하지 않은 편이며, 원숭이를 대상으로 ketamine을 투여 시 MMN의 진폭이 저하된다고 알려져 있으나,[22] 인간을 대상으로 한 실험에서는 그 결과가 일정치 않다.[20-21] Oranje 등[20]은 0.3 mg/kg/hr 용량의 ketamine을 사용하여 실험 시, ketamine이 MMN의 진폭에 영향을 주지 않는다고 하였으나, Umbricht 등[21]은 0.9 mg/kg/hr의 용량을 사용하여 실험을 하였으며, ketamine의 주입 시 MMN의 진폭이 감소하는 등, MMN의 변화가 관찰되었다고 하였다. 이러한 상반된 결과는 용량 의존적인 약리 효과를 가지고 있는 ketamine의 특성에서 비롯되었을 가능성이 있으며, 용량을 조절한 후속 연구의 필요성을 제시하고 있다.

이에 본 저자들은 PCP/NMDA 가설과 정신분열병의 청각 기억과의 관계를 규명하기 위해, ketamine을 사용하여 정신분열병에서 알려진 MMN 이상 소견의 여부를 검토하며, 이를 통하여 PCP/NMDA 가설과 정신분열병 증상과의 관계를 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

12명의 건강한 대졸 이상의 자원자를 연구 대상으로 하였다. 모두 오른손 잡이였으며, 일차 가족 중 정신과적 질환이 있거나, 두부외상, 약물 남용, 신경과 및 정신과 질환의 병력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 대상자에게 연구의 필요성과 ketamine 투여시의 부작용에 대하여 충분히 설명을 한 뒤 연구 참여에 대한 동의서를 서면으로 받았다. 내과 질환의 배제를 위하여 이학적 검진 및 내과적 검사(일반 혈액 검사, 간 기능 검사, 갑상선 기능 검사, 요 검사, 심전도 검사)를 실시하였으며, 정신과 질환의 배제를 위하여 표준화된 정신과 진단도구인 Structured Clinical Interview for DSM-IV(SCID-IV)를 사용하였다.

2. Ketamine 투여 방법

일주일 간격의 간격을 두고 모두 2일간 연구를 수행

하였다. 단일-맹검법(single-blind method)을 사용하여, 각각의 실험일에 ketamine(0.65 mg/kg/hr) 또는 위약(생리식염수)을 대상자에게 지속적으로 정주하면서 연구를 수행하였다(그림 1). 매회 ketamine 또는 위약을 정주하기 전후에 사건유발전위 및 정신병리(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)[23]를 측정하여 기저상태(baseline)와 약물에 의한 변화를 측정하였다. 본 연구에 사용한 0.65 mg/kg/hr의 ketamine 용량은 정상인에서 충분한 정신분열병의 정신병리를 유발할 수 있는 마취하용량(subanesthetic dosage)으로 알려져 있다.[24-26] 검사 시작 전에 검사에 대한 설명을 한 후, 대상자의 생체활력증후를 측정하였으며, 좌측 상박부에 정맥 삽관을 하고 생리식염수를 정주(100 cc/hr)하면서 검사를 수행하였다. 기저상태의 BPRS 및 MMN의 측정이 끝난 후 ketamine 또는 위약을 투여하면서 동일한 검사를 반복하여 측정하였다. ketamine 투약 시에는 혈중 평형상태에 신속히 도달하게 하기 위하여 0.26 mg/kg의 ketamine을 시작 시 한번에 정주(bolus injection)한 후, 농도의 유지를 위하여 ketamine 0.65 mg/kg/hr를 생리 식염수와 함께 지속적으로 정주하였다. ketamine의 혈중 농도가 평형상태에 도달할 때까지 10여분 간을 기다린 후 대상자의 생체활력증후 및 BPRS를 다시 측정하였으며, MMN를 다시 측정하였다. 전 검사과정은 응급의료 장비가 준비된 상태에서 의사의 관찰 하에 진행되었고, ketamine이나 위약(생리식염수)을 투여한 후 15분 간격으로 준비된 항목에 따라서 약물 부작용을 점검하였다. 검사 종료 후 30분 간격으로, 2시간 이상 대상자의 생체활력증후와 BPRS를 측정하여 대상자가 충분히 안정되었다고 판단될 때까지 의사의 관찰 하에 두었다. 위약을 투여한 경우에도 같은 방식으로 연구를 진행하였다.

3. 사건유발전위의 측정

1) 뇌파 측정

뇌파는 Neuroscan ESI-128 system(Neuroscan, USA)과 Quik-Cap(Neuroscan, USA)을 사용하여 Scan version 4.1(Neurosoft Inc. USA) 프로그램으로 측정하였다. 뇌파는 전기장 차폐와 방음 장치가 갖추어진 서울대학교 임상의학연구소내의 뇌신경기능연구실에서 기록되었다. Fz, Cz, Pz 부위를 포함한 64 채널의 뇌파를 기록하였으며, 좌, 우 유양돌기(mastoid process)에 부착한 전극을 기준 전극으로 사용하였다. 안구의 움직임을 기록하기 위한 안전도(EOG)는 왼쪽 눈 밑과 안각에 부착한 전극을 통하여 기록하였다. 모든 전극의 저항은 5 K 이하로 유지되도록 하였다. 대상자에게 가급적 눈의 깜박임이나 몸의 움직임을 줄이도록 설명한 후 약간 어두운 조명 상태에서 편하게 앉은 채 뇌파를 측정하였다. 뇌파 신호의 추출 표본율(sampling rate)은 채널 당 1000 Hz였으며, 0.05 1000 Hz의 아날로그 대역 필터를 사용하여 뇌파를 지속적으로 기록하였다. 기록이 완료된 후, 뇌파는 자극 제시 전 50 msec부터 자극 제시 후 300 msec까지 총 350 msec 기간을 epoch으로 잡아 분리하였다. 뇌파의 평균화(average) 작업 전에 잡음(artifact)이 기록된 전극은 제거되었다. 자극 제시전의 50 msec의 뇌파를 기저선으로 잡아 전체 뇌파를 교정한 후 MMN을 분석하였다. MMN의 진폭과 잠복기를 측정하기 위해, 표준 자극과 목표 자극의 뇌파를 각각 분석한 후, 목표 자극의 뇌파에서 표준 자극의 뇌파를 뺀 뇌파에서 자극 후 100 200 msec 사이의 최대 음전위를 MMN으로 정하였다. MMN의

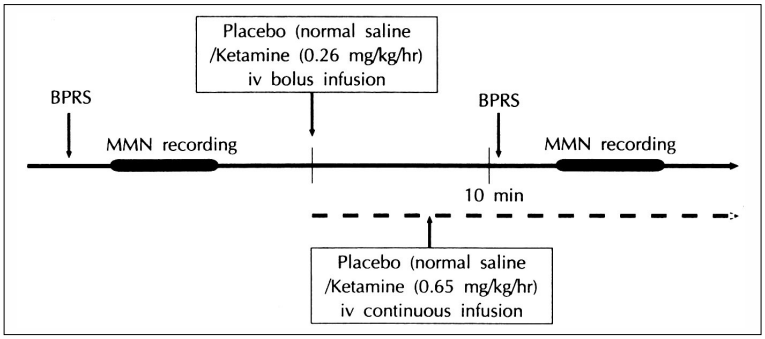

Fig. 1. Summary of the procedure to get EEG under subanesthetic dos-age of ketamine or placebo.

정점은 자동화된 정점측정법을 이용하여 계산되었다.

2) 청각 Oddball paradigm의 구성

STIM 시스템(Neurosoft Inc. USA)을 사용하여 대상자에게 청각 자극이 제시되었다. 총 1600개의 자극이 제시되었으며, 청각 자극은 1520개의 표준자극(95%, 1000 Hz, 80 dB)과 80개의 목표자극(5%, 1200 Hz, 80 dB)으로 구성되었으며, oddball paradigm을 사용하여 자극이 제시되었다. 청각 자극의 자극 유지 시간은 100 msec, 자극 상승-하강 시간은 10 msec, 자극간 간격은 300 msec였다. 피험자에게는 특별한 과제는 주어지지 않았으며, 단지 눈을 뜬 상태에서 수동적으로 청각 자극을 듣도록 하였다.

Table 1. The changes of the Brief Psychotic Rating Scale(BPRS) scores after ketamine and placebo injections

Medication		BPRS Scores(Mean±S.D.)
Ketamine*	Pre-injection	1.00±0.74
	Post-injection	6.58±2.64
Placebo	Pre-injection	1.16±0.83
	Post-injection	0.75±0.75

* : paired t-test, p<0.001

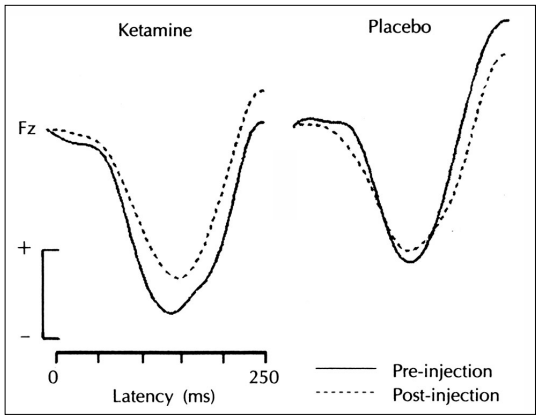

Fig. 2. Effect of ketamine and placebo injection on mismatch negativity(MMN). MMNs were shown mainly in frontal area. Amplitude of MMN under ketamine adminis-tration was decreased significantly (p<0.05).

3) 결과 분석

MMN의 잠복기와 진폭을 측정하기 위하여 MMN의 진폭이 가장 크게 관찰되는 Fz 전극에서 MMN의 잠복기와 진폭을 측정하였다. Ketamine과 위약 투여시의 MMN의 진폭, 잠복기와 BPRS 성적은 paired t-test ($p<0.05$)를 사용하여 분석하였다. 모든 통계는 SPSS 10.0(SPSS Inc, USA) 사용하여 분석하였다.

결 과

대상자 12명의 평균 연령은 28세(SD=2.30)였으며, 교육연수는 17.7년 이었다. 모두 남성이었고, 오른손잡이였다. Ketamine 투여시 유의한 BPRS의 상승이 관찰되었으나($t=-6.655$, $p<0.001$), 위약의 경우는 차이가 관찰되지 않았다($t=1.449$, $p=0.175$)(표 1).

집단 평균 MMN 파형은 그림 2과 같다. Ketamine 투여 시, Fz 전극에서 측정된 진폭의 유의한 감소가 관찰되었다(Fz, $t=-2.572$, $p=0.026$). 위약 투여 시에는 진폭의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 잠복기는 ketamine과 위약 투여 시 모두 유의한 차이가 관찰되지 않았다(표 2).

고 찰

정신분열병 환자에서의 MMN 진폭과 잠복기의 이상 소견은 잘 알려져 있으며, 이러한 이상 소견은 정신분열병의 무의식적 감각 정보 처리 과정의 이상과 연관된 것으로 여겨지고 있다.[12,21,28-31] 또한, 이전 연구에서 MMN의 이상은 정신분열병의 음성 증상,[28] 환청,[12]

Table 2. The changes of amplitude and latency of mismatch negativity after injections of ketamine or placebo

	Medication	Amplitude(Fz, V)	Latency(Fz, msec)
Ketamine	Pre-injection	-5.73±2.34*	147.9±26.8
	Post-injection	-4.22±1.59*	149.3±22.1
Placebo	Pre-injection	-3.66±2.36	139.0±20.9
	Post-injection	-3.91±2.46	141.0±24.6

* : paried t-test, p=0.026

주의력 결함[32]과 관련되어 있다고 보고되고 있으며, 이는 정신분열병의 병인과의 관련성을 시사해주고 있으며, 정신분열병의 MMN의 이상은 glutamate 수용체 체계의 이상과 관련되었을 것으로 추정되고 있다.[20-22]

Javitt 등[22]은 원숭이를 대상으로 하여 MMN과 NMDA 수용체 체계와의 관련성을 제시하였고, 자극 변화에 관련된 새로운 자극의 인식과 뇌 피질의 NMDA 수용체의 관련성을 주장하였다. 사람을 대상으로 하여 ketamine을 지속적으로 정주하면서, MMN과 NMDA 수용체와의 관련성을 관찰한 연구는 현재까지 2개의 연구가 있으며, 각각 낮은 용량(0.3 mg/kg/hr)[20]과 높은 용량(0.9 mg/kg/hr)[21]의 ketamine을 사용하여 실험을 하였다. 그 결과는 상반되며, 높은 용량의 ketamine(0.9 mg/kg/hr)을 사용하였을 경우에만 MMN의 이상 관찰되었다고 보고되었다.[21] 이와 같은 결과는 적절한 ketamine 용량의 선정의 문제가 해결되지 않았기 때문이며, MMN과 NMDA 수용체 체계를 관찰하기 위한 적절한 ketamine 용량에 대한 문제는 아직 논란 중이다. NMDA 수용체는 뇌의 중요한 수용체 중의 하나이며, 대뇌 분포 또한 광범위하기 때문에, 높은 용량의 ketamine을 사용하였을 경우에 광범위한 인지 기능 손상 소견이 관찰될 수 있다는 문제가 있으며, 그러므로, 인지 기능의 평가를 위한 적절한 ketamine용량의 선정이 필요하다. 이와 관련되어, 사건관련전위(ERP) 이외에 다른 인지 기능 평가 방법을 대상으로 한 연구에서의 ketamine 용량을 참고할 수 있으며, 가장 일반적으로 사용되는 ketamine의 용량은 0.3 0.65 mg/kg/hr이며, 이 용량은 정신분열병의 증상과 인지 기능의 이상을 유발할 수 있는 충분한 용량으로 알려져 있다.[26,27,33-36] 그러므로, 본 연구에서 사용한 0.65 mg/kg/hr의 ketamine 용량은 정신분열병과 유사한 인지 기능 이상을 적절히 유발 할 수 있는 적당한 용량이라고 판단된다. 또한, 이 용량은 Malhotra 등[27,35]의 연구나 Krystal 등[34]의 연구에서 표준적으로 사용되었던 용량이며, 대개 6 9점 정도의 BPRS 총점의 상승을 유발하는 것으로 보고되고 있고, 본 연구의 통계적으로 유의한 BPRS 점수의 상승도 이에 부합된다. 그리고, 본 연구의 뇌파 측정의 종료 후에 측정한 BPRS의 점수의 큰 변화가 없었다는 점은 ketamine이 정주되는 동안 충분한 혈중 농도가 계속 유지되었다는 추정을 가능하게 해주며, 따라서, 직접적인 ketamine의 혈중 농도를 측정하지는 않았지만, 뇌파 측정의 전 과정 동안 정신병리를 유발하기에 충분한 ketamine 약리 작용이 지속되었다고 할 수 있다.

이러한 ketamine의 약리 작용에 의해 MMN의 진폭의 감소가 관찰되었으며, 이는 Umbricht 등[21]의 결과를 지지해주는 소견이다. 반면에 MMN 진폭의 변화가 관찰되지 않았다고 보고한 Oranje 등[20]의 결과와는 상반된 결과인데, 이는 본 연구와 Umbricht 등과 Oranje 등의 연구에서 사용된 ketamine의 용량 차이에 의해 비롯되었을 가능성이 있다. 그러나, 본 연구에서는 일반적으로 인지 기능의 연구에 가장 일반적으로 사용되는 0.65 mg/kg/hr의 ketamine을 사용하였고, ketamine 투여에 의한 유의한 BPRS 점수의 상승 및 유지가 관찰되었으므로, 이것은 고 용량의 ketamine을 사용하여 실험한 Umbricht 등[21]의 결과 해석 시 문제가 되었던 과도한 ketamine 용량의 사용에 의한 광범위한 인지 기능의 저하에 의해 MMN의 이상 유발되었을 수도 있다는 의문에 대한 대답을 가능하게 해준다. 또한, NMDA 수용체 체계와 MMN 발생 기전과의 밀접한 연관성을 시사해준다.

요약하면, 본 연구의 결과는 NMDA 수용체 체계의 변화가 주의와 관련 없는 청각 기억 과정(preattentive echoic memory process)에 영향을 준 것으로 해석될 수 있으며, 이것은 정신분열병의 PCP/NMDA 가설을 지지해준다. 또한, MMN의 이상과 관련된 것으로 보고되는 정신분열병의 환청,[12] 주의력 결함,[32] 음성 증상[28] 및 인지 정보 처리 과정의 이상이 NMDA 수용체 체계와 밀접하게 관련되었을 가능성을 시사한다.

중심 단어 : 정신분열병 · Ketamine · Mismatch negativity · 청각 정보 처리.

참고문헌

1) Goldman-Rakic PS. *Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:348-357.*
2) Grotta J, Clark W, Coull B, Pettigrew LC, Mackay B, Goldstein LB, *et al. Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 1975 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke. Results of a phase IIa randomized trial. Stroke 1995;26:602-605.*
3) Kim JS, Kornhuber HH, Holzmuller B, Schmid-Burgk W, Mergner T, Krzepinski G. *Reduction of cerebrospinal fluid*

glutamic acid in Huntington's chorea and in schizophrenic patients. Arch Psychiatr Nervenkr 1980;228:7-10.

4) Lipska BK, Weinberger DR. *To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology 2000;23:223-239.*
5) Ross RG, Olincy A, Harris JG, Sullivan B, Radant A. *Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attentional dysfunction: Adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. Biol Psychiatry 2000;48:197-203.*
6) Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, *et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. Arch Gen Psychiatry 1995;52:829-836.*
7) Cotman CW, Monaghan DT, Ganong AH. *Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 1998;11:61-80.*
8) Näätänen R. *The mismatch negativity. In: Näätänen R, editor. Attention and Brain Function. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates;1992. p.136-200.*
9) Javitt DC. *Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. Audiol Neurootol 2000;5: 207-215.*
10) Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. *Mismatch negativity: An index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychiatry 1991; 30:1059-1062.*
11) Hirayasu Y, Potts GF, O'Donnell BF, Kwon JS, Arakaki H, Akdag SJ, *et al. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: Topographic evaluation with a high-density recording montage. Am J Psychiatry 1998;155:1281-1284.*
12) Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. *Altered Hemispheric Asymmetry and Positive Symptoms in Schizophrenia: Equivalent Current Dipole of Auditory Mismatch Negativity. Schizophr Res (in press).*
13) Scherg M, Vajsar J, Picton TW. *A source analysis of the late human auditory evoked potentials. J Cogn Neurosci 1989;1: 336-355.*
14) Wible CG, Kubicki M, Yoo SS, Kacher DF, Salisbury DF, Anderson MC, *et al. A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:938-943.*
15) Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. *Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am J Psychiatry 1990;147:1457-1462.*
16) Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, *et al. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000;57:769-775.*
17) Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, *et al. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999;56:142-148.*
18) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, *et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. N Engl J Med 1992;327:604-612.*
19) Kreitschmann-Andermahr I, Rosburg T, Meier T, Volz HP, Nowak H, Sauer H. *Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: A magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. Schizophr Res 1999;35: 121-129.*
20) Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. *The effects of a sub-anaesthetic dose of ketamine on human selective attention. Neuropsychopharmacology 2000;22:293-302.*
21) Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. *Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: Implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1139-1147.*
22) Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. *Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93: 11962-11967.*
23) Overall JE, Gorham DR. *The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1962;10:799-812.*
24) Hedlund JL, Vieweg BW. *The brief psychiatric rating scale (BPRS): A comprehensive review. J Oper Psychiatr 1980;11: 48-64.*
25) Corssen G, Dommino EF. *Dissociative anesthesia: Futher pharmacologic studies and first clinical experiences with phencyclidine derivative Cl-581. Anesth Analg 1966;45:29-40.*
26) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremmer JD, *et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Arch Gen Psychiatry 1994;51:199-214.*
27) Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pic-kar D, *et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. Neuropsychopharmacology 1997a;17:141-150.*
28) Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, *et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. Am J Psychiatry 1995; 152:213-219.*
29) Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. *Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52:550-558.*
30) Kasai K, Okazawa K, Nakagome K, Hiramatsu KI, Hata A, Fukuda M, *et al. Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: A topographic event-related potential study. Schizophr Res 1999; 35:141-156.*
31) Shelley AM, Silipo G, Javitt D. *Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenia subjects to changes in auditory stim-ulation parameters: Implications for theories of cortical dys-function. Schizophr Res 1999;37:65-70.*
32) Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D, Grzella I. *Impaired attention dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs. paranoid schizophrenic patients: A comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. Biol Psychiatr 1997;41:1196-1210.*
33) Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, *et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: Support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. Arch Gen Psychiatry 2000;57:270-276.*
34) Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, *et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. Psychopharmacology 1998;135:213-229.*
35) Malhotra AK, Adler CM, Kennison SD, Elman I, Pickar D, Breier A. *Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: A study with ketamine. Biol Psychiatry 1997b;42:664-668.*
36) Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, et al. *Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. Neuropsychopharmacology 1999;20:106-118.*